

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- ~~**BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**~~
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

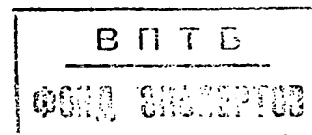
(19) SU (11) 1687022 A3

(51)5 A 61 K 9/22

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



1

(21) 4028833/14
(22) 16.01.87
(31) 7722/1986
(32) 17.01.86
(33) JP
(46) 23.10.91. Бюл. № 39
(71) Чугаи Сейяку Кабусики Кайся (JP)
(72) Есимицу Иида и Судзи Сумида (JP)
(53) 615.45(088.8)
(56) Заявка Японии № 145659,
кл. А 61 К 9/00, 1982.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК НИ-
КОРАНДИЛА

2

(57) Изобретение относится к химико-фар-
мацевтической промышленности и касается
способа получения никорандила. Цель изо-
бретения – повышение стабильности. Нико-
рандил смешивают с органической
кислотой: фумаровой или винной в опреде-
ленном количестве, насыщенной высшей
алифатической кислотой: пальмитиновой
или стеариновой или насыщенным высшим
спиртом, а именно цетиловым или стеарило-
вым в количестве не менее 0,5% от общей
массы, пропускают через сито для получе-
ния гранул и таблетируют. 3 табл.

21 0192

Изобретение относится к химико-фар-
мацевтической промышленности и касается
способа получения никорандила.

Целью изобретения является повыше-
ние стабильности.

Пример 1. Состав одной таблетки, мг:

Никорандил	10
Стеариновая кислота	8
Маннит	65,7
Кукурузный крахмал	15
Метилцеллюлоза	0,3
Стеарат магния	1
Итого	100,0

Маннит (65,7 г), кукурузный крахмал (15 г) и метилцеллюлозу М-400 (0,3 г, производ-
ства фирмы "Синтецу кемикл индастри")
тщательно перемешивают в ступке и масти-
цируют с добавлением воды. Смесь пропу-
скают через сито 30 меш и сушат в течение
3 ч при 45°C. Высушенные частицы рассеи-
вают пропусканием через сито 30 меш для
получения гранул.

Никорандил (10 г), стеариновую кисло-
ту, просеянную через сито 35 меш (8 г), гра-

нулят (81 г) и стеарат магния (1 г) смешивают
в полиэтиленовом мешке, и смесь прессуют
под давлением 2000 кг/см² в пресс-форме
(7 мм) с получением таблеток массой по 100
мг.

Таблетки для сравнения готовят в тех же
условиях, но с тем исключением, что стеари-
новую кислоту заменяют тем же количест-
вом маннита.

Каждую из двух групп таблеток делят на
две подгруппы. Таблетки одной подгруппы
подвергают вакуумной сушке для их сущест-
венного обезвоживания, а таблетки другой
подгруппы остаются недегидратированны-
ми. Все таблетки затем помещают в стек-
лянные флаконы, закрывают винтовыми
пробками и хранят при 40°C в течение 3 мес.
Стабильность таблеток оценивают по оста-
точному количеству никорандила, исчислен-
ному в процентах от начальной массы перед
ускорением.

Результаты приведены в табл. 1.

Пример 2. Состав одной таблетки, мг:

(19) SU (11) 1687022 A3

Никорандил	10
Стеариновый спирт	10
Маннит	72,4
Карбоксиметил- целлюлозакальций	5
Гидроксипропилцел- люлоза	1,6
Стеарат кальция	1
Итого	100,0

Стеариловый спирт (10 г), пропущенный 10
через сито 35 меш, маннит (72,4 г), карбоксиметилцеллюлозукальций (5 г) и гидроксипропилцеллюлозу НРС-L (1,6 г, производства фирмы "Ниппон сода") тщательно перемешивают в ступке и мастицируют с водой. Смесь пропускают через сито 30 меш и сушат 5 ч при 40°C. Высушенные частицы просеивают пропусканием через сито 30 меш для получения гранул.

Никорандил (10 г), гранулят (89 г) и стеарат кальция (1 г) смешивают в полиэтиленовом мешке, и смесь прессуют при 2000 кг/см² в пресс-форме (φ 7 мм) с получением таблеток массой 100 мг каждая.

Пример 3. Состав одной таблетки, мг: 25

Никорандил	10
Пальмитиновая кислота	3
Лактоза	82
Кросскармеллоза- натрий	5
Итого	100,0

Никорандил (10 г), пальмитиновую кислоту (3 г), измельченную до среднего размера частиц 1-3 мкм на микроструйной мельнице (модель FS-4 производства фирмы "Сэйсин киге"), лактозу (82 г) и кросскармеллозунатрий (5 г, Ac-Di-Sol производства фирмы "ФМС") смешивают в полиэтиленовом мешке. Смешанный порошок прессуют при 2000 кг/см² в пресс-форме (φ 7 мм) с получением таблеток массой 100 мг каждая.

Результаты приведены в табл.2.

Пример 4. Состав одной таблетки, мг: 45

Никорандил	10
Стеариновая кислота	16
Лактоза	65
Кросскармеллоза- натрий	8
Кукурузный крахмал	1,0
Итого	100,0

Стеариновую кислоту (16 г), лактозу (65 г) и кросскармеллозунатрий (8 г, Ac-Di-Sol^R производства фирмы "ФМС") смешивают в ступке, а затем мастицируют с 20 г 5%-ной пасты кукурузного крахмала. Смесь просеивают через сито 30 меш и сушат при 45°C в течение 4 ч. Высушенные частицы класси-

фицируют пропусканием через сито 30 меш с получением гранулята.

Гранулят (90 г) и никорандил (10 г) смешивают в полиэтиленовом мешке, и смесь прессуют при 2000 кг/см² в пресс-форме (φ 7 мм) с получением таблеток массой 100 мг каждая.

Пример 5. Состав одной таблетки, мг:

Никорандил	10
Лактоза	65,5
Стеариновая кислота	8
Кросскармеллоза- натрий	5
Фумаровая кислота	10
Кукурузный крахмал	1
Стеарат магния	0,5
Итого	100,0

Лактозу (65,5 г), стеариновую кислоту (8 г) и кросскармеллозунатрий (5 г, Ac-Di-Sol^R производства фирмы "ФМС") смешивают в ступке, затем мастицируют с 20 г 5%-ной пасты кукурузного крахмала. Смесь просеивают через сито 30 меш и сушат 4 ч при 45°C. Высушенные частицы классифицируют пропусканием через сито 30 меш для получения гранулята.

Никорандил (10 г), фумаровую кислоту (10 г), гранулят (79,5 г) и стеарат магния (0,5 г) смешивают в полиэтиленовом мешке.

С использованием однопуансонной таблетирующей машины, снабженной пуансоном φ 7 мм с плоским торцом, смешанный порошок прессуют до полного давления около 1 т с получением таблеток массой 100 мг каждая.

Пример 6. Состав препарата в капсулах (на 1 шт), мг:

Никорандил	10
Маннит	40
Фумаровая кислота	10
Стеариловый спирт	30
Карбоксиметилцел- люлозакальций	10
Итого	100,0

Никорандил (10 г), маннит (40 г), фумаровую кислоту (10 г), стеариловый спирт (30 г) и карбоксиметилцеллюлозукальций (10 г) смешивают в ступке, а затем мастицируют с 22 г 20%-ного этанола. Смесь просеивают через сито 14 меш и сушат 6 ч при 40°C. Высушенные частицы классифицируют пропусканием через сито 10 меш с получением гранулята.

Пример 7. Состав таблетированного препарата (на 1 штуку), мг:

Никорандил	10	
Маннит	52	
Салициловая кислота	5	
Пальмитиновая кислота	2	5
Кукурузный крахмал	10	
Кристаллическая целлюлоза	20	10
Стеарат кальция	1	
Итого	100,0	

Никорандил (10 г), маннит (52 г), салициловую кислоту (5 г) пальмитиновую кислоту (2 г), кукурузный крахмал (10 г), кристаллическую целлюлозу (20 г) и стеарат кальция (1 г) смешивают в полиэтиленовом мешке.

С использованием однопуансонной таблетировающей машины, снабженной пуансонами $\phi 7$ мм с плоскими торцами, смесевой порошок прессуют под нагрузкой 1 т с получением таблеток массой 100 мг каждая.

Пример 8. Состав таблетированного препарата с низкой скоростью выделения активного вещества (на 1 шт), мг:

	Нижний слой	Верхний слой
Никорандил	10	—
Фумаровая кислота	85,5	39,8
Стеариновая кислота	4	—
Стеарат кальция	0,5	0,2
Итого	100,0	140,0

Никорандил (10 г), фумаровую кислоту (85,5 г), стеариновую кислоту (4 г) и стеарат кальция (0,5 г) смешивают в полиэтиленовом мешке для получения смеси (смесевой порошок А). Отдельно фумаровую кислоту (39,8 г) и стеарат кальция (0,2 г) смешивают в полиэтиленовом мешке с получением смеси (смесевой порошок В).

Используя однопуансонную таблетировающую машину, снабженную пуансонами $\phi 8$ мм с плоскими торцами, смесевым порошком А (100 мг) наполняют в матрицу и слегка спрессовывают. Затем на спрессованный смесевой порошок подают смесевой порошок В (40 мг) и проводят прессование под нагрузкой 1,3 т с получением таблеток с замедленным выделением.

Пример 9. Состав одной таблетки, мг:

Никорандил	10
Маннит	63,5
Стеариновая кислота	8

Щавелевая кислота	12
Карбоксиметилцеллюлозакальций	5
Кукурузный крахмал	1
Стеарат кальция	0,5
Итого	100

Маннит (63,5 г), стеариновую кислоту (8 г) и щавелевую кислоту (12 г) смешивают в ступке и затем перемешивают с 5%-ной пастой кукурузного крахмала (20 г). Смесь просеивают через сетку 30 меш и высушивают при 45°C 4 ч. Сухие частицы классифицируют пропуском через сито 30 меш и получают гранулы. Гранулы (84,5 г), никорандил (10 г), карбоксиметилцеллюлозкальций (5 г) и стеарат кальция (0,5 г) смешивают в полиэтиленовой камере.

Используя однопуансонную таблеточную машину, оборудованную плоскими штампами $\phi 7$ мм, смешанный порошок сжимают с общим давлением 1 т и получают таблетки, каждая массой 100 мг.

Пример 10.

Состав одной таблетки, мг:

Никорандил	10
Лактоза	63,5
Цетиловый спирт	8
Винная кислота	12
Низшая замещенная оксипропилцеллюлоза	5
Оксипропилцеллюлоза	1
Стеарат магния	0,5
Итого	100

Лактозу (63,5 г), цетиловый спирт (8 г) и винную кислоту (12 г) смешивают в ступке и затем перемешивают с 5%-ным водным раствором оксипропилцеллюлозы (20 г). Эту смесь пропускают через сито 30 меш и высушивают при 45°C 4 ч. Сухие частицы классифицируют пропусканием через сито 30 меш и получают гранулы. Эти гранулы (84,5 г), никорандил (10 г), низшую замещенную оксипропилцеллюлозкальций (5 г) и стеарат магния (0,5 г) смешивают в полиэтиленовом сосуде.

Используя однопуансонную таблеточную машину, оборудованную плоскими штампами $\phi 7$ мм, смешанный порошок прессуют при суммарном давлении 1 т и получают таблетки, каждая из которых весит 100 мг.

Пример 11. Состав одной таблетки, мг:

Никорандил	10
Маннит	63,5
Миристиновая кислота	8

Глутаровая кислота	12
Оксипропиловый крахмал	5
Оксипропилметилцеллюлоза	1
Стеарат кальция	0,5
Итого	100

Маннит (63,5 г), миристиновую кислоту (8 г) и глутаровую кислоту (12 г) смешивают в ступке и затем перемешивают с 5%-ным водным раствором оксипропилметилцеллюлозы (20 г). Смесь просеивают через сито 30 меш и высушивают при 45°C 4 ч. Сухие частицы классифицируют пропуском через сито 30 меш и получают гранулы. Гранулы (84,5 г), никорандил (10 г), оксипропиловый крахмал (5 г) и стеарат кальция (0,5 г) смешивают в полиэтиленовом сосуде.

Сравнительные таблетки получают при тех же условиях, за исключением того, что миристиновую и глутаровую кислоты заменяют разным количеством маннита.

Каждую из двух групп таблеток помещают в стеклянные сосуды и хранят при ускоренных условиях при 40°C. Один комплект этих групп держат 3 мес в закрытых сосудах, в то время как другой комплект этих групп

держат при относительной влажности 61,5% 3 мес с открытыми сосудами.

Результаты этой проверки на устойчивость показаны в табл.3 через процентное содержание активного ингредиента, который остается, по сравнению с процентным содержанием активного ингредиента, подвергнутого ускоренным условиям.

Предлагаемый способ обеспечивает повышение стабильности, по сравнению с известным способом не только в условиях влажности, но также и при таблетировании под прессом.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения таблеток никорандила путем смешения с вспомогательными веществами с последующим гранулированием и таблетированием, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что, с целью повышения стабильности, никорандил смешивают с органической кислотой, такой как фумаровая или винная кислота, в количестве не менее 0,1% и насыщенной высшей алифатической кислотой, включающей пальмитиновую или стеариновую кислоту, или насыщенным высшим спиртом, выбранным из групп, включающих цетиловый или стеариловый спирт в количестве не менее 0,5% от общей массы.

Т а б л и ц а 1

Таблетки	Остаточное количество никорандила, %	
	После сушки	Без сушки
Предлагаемые	99,1	97,8
Сравнительные	71,5	35,9

Т а б л и ц а 2

Таблетки	Остаточное количество никорандила, %	
	После сушки	Без сушки
Предлагаемые	97,3	90,6
Сравнительные	75,8	56,2

Т а б л и ц а 3

Таблетка	Остаточный никорандил, %	
	Закрытый сосуд	Открытый сосуд
Предлагаемая	77,3	68,4
Сравнительная	59,5	29,0

Редактор И.Горная

Составитель А.Модль
Техред М.Моргентал

Корректор М.Максимишинец

Заказ 3612

Тираж

П дписное

ВНИИПИ Государственный комитет по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул.Гагарина, 101